



ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
σε συνεργασία με το
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΔΙΑΔΟΣΗΣ ΤΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ ΩΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ"

υπό

ΔΕΛΗΓΙΑΝΝΗ Ζ. ΓΕΩΡΓΙΟΥ

Ιατρού, Ειδικευόμενου Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διακρατικού Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

*«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση
των αγγειακών παθήσεων»*

Λάρισα, 2018

Επιβλέπων:

Ευστράτιος Γεωργακαράκος, Επικ. Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Αγγειοχειρουργική Κλινική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Ευστράτιος Γεωργακαράκος, Επικ. Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης.
2. Καρδούλας Δημήτριος, Μηχανικός Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης.
3. Σπανός Κωνσταντίνος, Αγγειοχειρουργός, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Αναπληρωματικό μέλος:

Ρούσας Νικόλαος, Αγγειοχειρουργός Επιμελητής Β' Π.Γ.Ν.Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Aortic velocity propagation as a marker of atherosclerosis

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

*Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Ευστράτιο Γεωργακαράκο
για την πολύτιμη καθοδήγηση και συνεισφορά του στην εκπόνηση της
παρούσας διπλωματικής εργασίας.*

Δεληγιάννης Ζ. Γεώργιος

Περίληψη

Εισαγωγή: Η αθηροσκλήρωση είναι μια χρόνια, πολυπαραγοντική νόσος με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα και η ανάγκη για την πρόωπη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπισή της μας έχει οδηγήσει στην αναζήτηση νέων, εύχρηστων και μη επεμβατικών παρακλινικών εργαλείων. Στην παρούσα εργασία διερευνάται η υπερηχογραφική τεχνική μέτρησης της ταχύτητας διάδοσης της ροής στην κατιούσα θωρακική αορτή (AVP) με τη χρήση έγχρωμου M-mode Doppler ως δείκτης για τη διάγνωση και παρακολούθηση της αθηροσκλήρωσης και των επιπλοκών της.

Υλικό-Μέθοδοι: Μετά την συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μέσα από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων MEDLINE/PubMed, εντοπίστηκαν μελέτες οι οποίες αναγνώριζαν την ισχυρή συσχέτιση της AVP με την αθηροσκλήρωση, την στεφανιαία νόσο καθώς και με άλλους συμβατούς καθιερωμένους δείκτες αξιολόγησης της αθηροσκλήρωσης (FMD, CIMT, SYNTAX score).

Αποτελέσματα: Από την συστηματική ανάλυση των μελετών διαπιστώθηκε ότι η ταχύτητα διάδοσης της αορτικής ροής εμφανίζει θετική συσχέτιση με την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας μετά από αντιδραστική υπεραιμία, την αορτική διατασιμότητα, τον αορτικό λόγο παραμόρφωσης και αρνητική συσχέτιση με την πάχυνση του έσω μέσου χιτώνα της καρωτιδικής αρτηρίας, της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος και του SYNTAX score. Η ταχύτητα διάδοσης της ροής στην αορτή εμφανίζει σημαντικά χαμηλότερες τιμές σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και άλλες κλινικές εκδηλώσεις της αθηροσκλήρωσης.

Συμπεράσματα: Η μέτρηση της ταχύτητας διάδοσης της αορτικής ροής είναι απλή, εύχρηστη, μη επεμβατική και εύκολα επαναλαμβανόμενη παρακλινική εξέταση. Ο δείκτης AVP μπορεί να συνεισφέρει στη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου με σκοπό την πρωτογενή πρόληψη και παρακολούθηση ατόμων υψηλού κινδύνου.

Λέξεις- Κλειδιά: Διάδοση ταχύτητας, έγχρωμο M-mode, αθηροσκλήρωση, στεφανιαία νόσος.

Abstract

Background: Atherosclerosis is a chronic, multifactorial disease associated with increased cardiovascular disease morbidity and therefore an early diagnosis and treatment with novel, easily performed, non-invasive bedside tools is valuable. In this study we investigate the utility of the ultrasonographic measurement of the aortic velocity propagation via color M-mode Doppler (AVP), as a marker for early detection and management of atherosclerosis and its complications.

Methods: After a systematic review of the literature through the MEDLINE / PubMed database, we concluded that several studies have recognized the strong correlation between AVP and atherosclerosis, coronary artery disease and other established indicators of atherosclerosis (FMD, CIMT, SYNTAX score).

Results: The systematic analysis of the studies revealed that the measurement of the aortic velocity propagation is positively correlated to the endothelium-dependent vasodilatation of the brachial artery after reactive hyperaemia, aortic distensibility, aortic strain and negatively correlated to the intima media thickness of the common carotid artery, pulse wave velocity and SYNTAX score. Aortic velocity propagation is significantly lower in patients with coronary artery disease and other clinical manifestations of atherosclerosis.

Conclusions: The measurement of the aortic velocity propagation is an easy, practical and reproducible bedside ultrasonographic examination. AVP as a marker of coronary artery disease can contribute to the primary prevention and cardiovascular risk stratification.

Key words: Propagation velocity, color M-mode, atherosclerosis, coronary disease.

Συντομογραφίες

AVP: Aortic velocity propagation

CIMT: Carotid intima-media thickness

FMD: Flow-mediated dilation

DT: Deceleration time

IVRT: Isovolumetric relaxation time

PWV: Pulse wave velocity

SYNTAX Score: SYNergy between PCI with TAXus and cardiac surgery Score

AIx: Augmentation index

AD: Aortic distensibility

AS: Aortic strain

Πίνακας Περιεχομένων

<u>Περίληψη</u>	i
<u>Abstract</u>	ii
<u>Συντομογραφίες</u>	iii
<u>Πίνακας περιεχομένων</u>	iv
<u>Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή</u>	1
<u>Κεφάλαιο 2 Μηχανικές ιδιότητες της αορτής</u>	2
2.1 <u>Ελαστικότητα</u>	2
2.2 <u>Ενδοτικότητα</u>	4
2.3 <u>Υδραυλική εμπέδηση</u>	5
<u>Κεφάλαιο 3 Αθηροσκλήρωση</u>	6
3.1 <u>Παθογένεια</u>	6
3.2 <u>Αρτηριακή σκλήρυνση</u>	7
<u>Κεφάλαιο 4 Υπερηχογραφικοί δείκτες αθηροσκλήρωσης</u>	9
<u>Κεφάλαιο 5 Μεθοδολογία</u>	14
<u>Κεφάλαιο 6 Αποτελέσματα</u>	15
6.1 <u>Μέτρηση της ταχύτητας διάδοσης της ροής στην αορτή</u>	15
6.2 <u>AVP – Αθηροσκλήρωση</u>	16
6.3 <u>AVP – Στεφανιαία νόσος</u>	18
6.4 <u>AVP – Αρτηριακή υπέρταση</u>	20
<u>Κεφάλαιο 7 Συζήτηση - Συμπεράσματα</u>	22
<u>Βιβλιογραφία</u>	24

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κύρια αιτία καρδιαγγειακής θνησιμότητας παγκοσμίως οφείλεται στην αθηροσκλήρωση και στις επιπλοκές της. Η πρόωπη διάγνωση και διαχείριση της αθηροσκλήρωσης με εύχρηστες και μη επεμβατικές μεθόδους είναι καίριας σημασίας και πρωταρχικός στόχος του υγειονομικού συστήματος. Η εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου είναι το πρώτο βήμα στην πρωτογενή πρόληψη και διαμόρφωση της θεραπευτικής στρατηγικής. Η αναγνώριση ατόμων υψηλού κινδύνου στηρίζεται στη χρήση παραμέτρων εκτίμησης της αθηροσκλήρωσης. Προς την κατεύθυνση αυτή, ο δείκτης της ταχύτητας διάδοσης της ροής στην εγγύς κατιούσα θωρακική αορτή (Aortic velocity propagation, AVP) με τη χρήση έγχρωμου M-mode Doppler προσδιορίζει την αορτική σκληρία, απότοκο της αθηροσκληρωτικής διεργασίας. Η χρήση του δείκτη AVP στηρίζεται στις παρατηρήσεις ότι η ταχύτητα διάδοσης της ροής μέσα στον αρτηριακό αυλό μειώνεται ανάλογα με την αύξηση της αγγειακής αντίστασης μέσω πάχυνσης και σκλήρυνσης του αρτηριακού τοιχώματος στην αθηροσκλήρωση.

Στόχος της εργασίας αυτής είναι να διερευνηθεί η σχέση του δείκτη AVP με την αθηροσκλήρωση, την στεφανιαία νόσο και την υπέρταση, καθώς και να συγκριθεί με άλλους καθιερωμένους δείκτες αθηροσκλήρωσης. Εξετάστηκε η συσχέτιση του δείκτη AVP με την ταχύτητα διάδοσης του σφυγμικού κύματος (PWV), το πάχος του έσω μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας, την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας, τη διαστολική δυσλειτουργία και το SYNTAX score.

ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΑΟΡΤΗΣ

2.1 ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

Ελαστικότητα είναι η ιδιότητα του υλικού να επανακτά το αρχικό του σχήμα μόλις οι παραμορφωτικές δυνάμεις παύσουν να δρουν. Το αρτηριακό τοίχωμα ανήκει στα ιξωδοελαστικά υλικά, καθώς εκδηλώνει ιδιότητες συμβατές τόσο με ένα ελαστικό σώμα όσο και με ένα ρευστό. Παρόλα αυτά όταν οι παραμορφωτικές δυνάμεις επιδρούν αργά, η ιξώδης συμπεριφορά μπορεί να παραληφθεί, ώστε να υπάρχει επικέντρωση στις αμιγώς ελαστικές ιδιότητες των υλικών.^[1]

Τα κύρια συστατικά που καθορίζουν την ελαστικότητα του τοιχώματος είναι το κολλαγόνο και η ελαστίνη. Το κολλαγόνο και η ελαστίνη διαρθρώνονται μέσα σε ένα άμορφο μέσο που σχηματίζεται από βλεννοπρωτεΐνες και συνεισφέρει στις ελαστικές και ιξώδεις ιδιότητες της αρτηρίας. Το αρτηριακό τοίχωμα αποτελείται από τρεις χιτώνες: τον εσωτερικό χιτώνα, ο οποίος αποτελείται από ένα λεπτό στρώμα ενδοθηλιακών κυττάρων και ένα λεπτό στρώμα ινών κολλαγόνου και ελαστίνης που αγκυροβολεί στο έσω ελαστικό πέταλο, το μέσο χιτώνα ο οποίος αποτελείται από πολλαπλά στρώματα λείων μυϊκών κυττάρων και εξωκυττάριας ουσίας, και τον έξω χιτώνα που αποτελείται από ένα σύνολο ινών κολλαγόνου και ελαστίνης που συμφύονται με τον περιβάλλοντα συνδετικό ιστό και περιέχει μικρά αιμοφόρα αγγεία (vasa vasorum) και νευρικές ίνες (nervi vascularis). Ο μέσος χιτώνας αποτελεί το κυρίως μέρος του αρτηριακού τοιχώματος και είναι αυτός που καθορίζει τις μηχανικές ιδιότητές του. Ο ινώδης σκελετός των ενδιάμεσων στιβάδων διατάσσεται είτε κυκλοτερώς είτε ελικοειδώς. Ανάμεσα στις στιβάδες αυτές διατάσσονται τα μυϊκά κύτταρα παράλληλα προς την ελαστίνη. Λόγω αυτής της αλληλοδιαπλοκής των ινών κολλαγόνου, ελαστίνης και των λείων μυϊκών ινών στο μέσο χιτώνα, το αρτηριακό τοίχωμα αν και δομικά ετερογενές, μηχανικά συμπεριφέρεται ως ομοιογενές υλικό.

Η κατανομή του κολλαγόνου και της ελαστίνης διαφέρει σημαντικά στις κεντρικές και τις περιφερικές αρτηρίες. Έτσι στη θωρακική αορτή η ελαστίνη είναι το κύριο συστατικό ενώ περιφερικότερα, στην κοιλιακή αορτή η αναλογία αναστρέφεται. Η σταθερά ελαστικότητας του κολλαγόνου είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή της ελαστίνης, έτσι ώστε όσο η απόσταση από την καρδιά αυξάνει, τόσο οι αρτηρίες να γίνονται περισσότερο δύσκαμπτες, ή καλύτερα ανελαστικές, ενώ αυξάνει η σταθερά ελαστικότητας και η ταχύτητα μετάδοσης του παλμικού κύματος πίεσης. Σε φυσιολογικό εύρος πιέσεων οι ίνες του κολλαγόνου, της ελαστίνης καθώς και οι λείες μυϊκές ίνες διατηρούν τον προσανατολισμό τους έτσι ώστε να σχηματίζουν στιβάδες. Μεγαλύτερου πάχους ελαστικές ζώνες διατάσσονται σε συγκεντρικά πετάλια, ενώ

λεπτότερες ελαστικές ίνες σχηματίζουν δίκτυα στις προαναφερόμενες ζώνες. Οι κολλαγόνες ίνες βρίσκονται διασπαρμένες στα μεσοδιαστήματα και διατάσσονται περιμετρικά, δηλαδή βρίσκονται στο τοίχωμα σε κατάσταση μερικής χάλασης (δίκην ακορντεόν) και αρχικά δεν είναι τεταμένες.

Η ελαστίνη φαίνεται να υπόκειται τόσο σε περιμετρική όσο και σε επιμήκη παραμόρφωση (strain), ενώ οι κολλαγόνες ίνες μόνο σε περιμετρική φόρτιση. Καθώς όμως η σχέση τάσης/παραμόρφωσης του αρτηριακού τοιχώματος δεν είναι γραμμική, η ελαστική του συμπεριφορά δεν μπορεί να περιγραφεί από μία σταθερά ελαστικότητας αλλά από δύο επιπλέον: μία που αντιπροσωπεύει τη δυσκαμψία (stiffness) εξαιτίας των ελαστικών ινών σε χαμηλές πιέσεις και μία που αντιπροσωπεύει τη δυσκαμψία των ινών κολλαγόνου σε υψηλές πιέσεις.

Μηχανικά φορτία στον καρδιαγγειακό ιστό δημιουργούν τάσεις και παραμορφώσεις. Ως τάση (stress) ορίζεται η δύναμη ανά μονάδα επιφάνειας που προκαλεί πάντοτε μικρές παραμορφώσεις των εξωτερικών διαστάσεων ενός σώματος. Σε μία διατομή μπορούν να αναπτυχθούν κάθετες τάσεις όπως οι εφελκυστικές ή και εφαστομενικές τάσεις όπως οι διατμητικές. Το άθροισμα των εσωτερικών αυτών δυνάμεων αντιδράσεως στη μονάδα της επιφάνειας ονομάζεται τάση. Η ορθή τάση (σ) είναι η ένταση μιας δύναμης F που δρα σε ένα υλικό, κάθετα σε ένα συγκεκριμένο επίπεδο, και εφόσον κατανέμεται ομοιόμορφα πάνω σε μία επιφάνεια A , η τάση είναι F/A . Η τάση δεν είναι ένα φυσικό μέγεθος, όπως οι δυνάμεις φορτίσεως ή οι δυνάμεις έλξεως ή απώσεως. Η τάση είναι ένα τεχνητό μέγεθος, που επινοήθηκε για να μπορέσει να δημιουργηθεί μια μέθοδος υπολογισμού σε αντοχή των υλικών και ως εκ τούτου δεν μπορεί να γίνει ορατή ή αισθητή ή και να μετρηθεί άμεσα.^[2] Στην περίπτωση ενός αγωγού κυλινδρικής διατομής, όπως είναι το αγγειακό τοίχωμα, η εφαρμοζόμενη δύναμη θα είναι η περιμετρική τάση (τ) των τοιχωμάτων, εξαιτίας της διάταξης από την εφαρμοζόμενη πίεση P . Αν το τοίχωμα έχει πάχος h , η περιμετρική τάση υπολογίζεται: $\tau = PR/h$ (εξίσωση Lamé's).

Ο λόγος παραμόρφωσης (strain) είναι ο λόγος μεταβολής του σχήματος ενός σώματος ως προς την αρχική του κατάσταση, μετά την επίδραση μιας δύναμης σε αυτό.^[5] Είναι μέγεθος αδιάστατο και ανάλογο με τη διεύθυνση της παραμόρφωσης διαχωρίζεται σε επιμήκη παραμόρφωση (tensile strain) και σε διατμητική παραμόρφωση (shear strain) όταν σημειώνεται γωνιώδης παραμόρφωση (δηλαδή μετατόπιση δύο σημείων σε παράλληλα επίπεδα ως προς μια διεύθυνση παράλληλη προς αυτά τα επίπεδα). Όταν σημειώνεται αλλαγή στον όγκο, τότε μιλάμε για συμπιεστική παραμόρφωση (compressive strain).^[3-4]

Μέτρο ελαστικότητας E (elastic modulus) ορίζεται η σχέση μεταξύ της παραμόρφωσης και της τάσης. Το μέτρο κατά την επιμήκη διεύθυνση αναφέρεται και ως μέτρο ελαστικότητας του Young (Young Modulus). Το μέτρο ελαστικότητας του Young αποτελεί δείκτη δυσκαμψίας του υλικού. Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του E ενός υλικού, τόσο μεγαλύτερη είναι η αντίστασή του στην παραμόρφωση και τόσο ανελαστικό είναι το υλικό. Ο συντελεστής διάτμησης (shear modulus) η , είναι ο

λόγος της διατμητικής τάσης ως προς τη γωνιώδη παραμόρφωση. Το μέτρο μεταβολής του όγκου B (bulk modulus) είναι ο λόγος της συμπίεστικής τάσης προς το λόγο παραμόρφωσης. Κατά προσέγγιση θεωρείται ότι η τάση συμπίεσης (compressive stress) εκφράζει την πίεση P που ασκεί την ίδια δύναμη προς όλες τις διευθύνσεις (Νόμος Pascal).

Η πίεση μπορεί να εκφραστεί είτε ως δύναμη η οποία ασκείται ανά μονάδα επιφανείας, είτε ως ενέργεια η οποία περιέχεται ανά μονάδα όγκου. Η τάση μπορεί να εκφράζει την ενεργειακή πυκνότητα σε ένα δεδομένο σημείο, η οποία καθορίζεται από το μέγεθος της δύναμης που ασκήθηκε εκεί.

Ορολογία μηχανικών ιδιοτήτων του αορτικού τοιχώματος	
Τάσεις	Δύναμη ανά επιφάνεια
Ορθή τάση	Τάση κάθετη στην επιφάνεια
Διατμητική τάση	Τάση παράλληλη στην επιφάνεια
Διατμητική τοιχωματική τάση (WSS)	Τάση εξαιτίας της ροής του αίματος πάνω στο αγγειακό τοίχωμα: <ul style="list-style-type: none"> • Διατμητική τοιχωματική τάση σε στρωτή ροή • Διατμητική τοιχωματική τάση σε τυρβώδη ροή
Παραμόρφωση	Μέτρο παραμόρφωσης
Επιμήκης παραμόρφωση	Σχετική μεταβολή του μήκους
Γωνιώδης παραμόρφωση	Παραμόρφωση λόγω διάτμησης

2.2 ΕΝΔΟΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η ενδοτικότητα (compliance C) ορίζεται ως η απόλυτη μεταβολή της διαμέτρου που προκαλείται από μία μεταβολή της διατοχωματικής πίεσης σε ένα αγγείο σταθερού μήκους. Η διατασιμότητα ενός αγγείου είναι αντιστρόφως ανάλογη του μέτρου ελαστικότητας (E). Ένα ελαστικό αγγείο με μεγάλο μέτρο E παρουσιάζει μικρή ενδοτικότητα C και το αντίστροφο. Σε αντίθεση με την ενδοτικότητα η οποία παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ελαστικότητα της αρτηρίας σαν μια κυλινδρική δομή, το μέτρο ελαστικότητας μας παρέχει απευθείας πληροφορίες για τις ενδογενείς

ελαστικές ιδιότητες των δομών του αρτηριακού τοιχώματος ανεξάρτητα από τη γεωμετρία του αγγείου.

2.3 ΥΔΡΑΥΛΙΚΗ ΕΜΠΕΔΗΣΗ

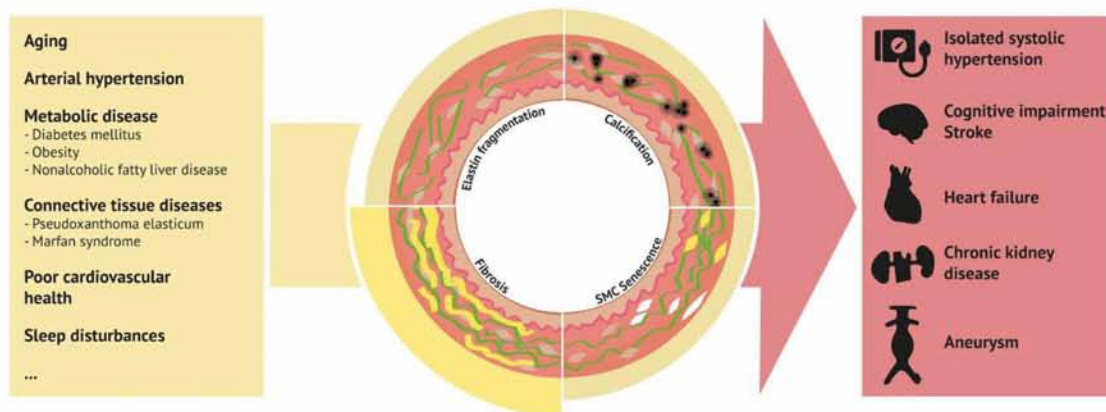
Η υδραυλική εμπέδηση ή αντίσταση ροής υπολογίζεται με βάση τα ανακλώμενα κύματα πίεσης που επιστρέφουν στην καρδιά και είναι συνάρτηση της συχνότητας, της γεωμετρίας, του ιξώδους και της ελαστικότητας του αγγείου.^[6] Εξαιτίας της περιφερικής αντίστασης στη ροή, μέρος μόνο του όγκου παλμού προωθείται απευθείας στην περιφέρεια. Περίπου 50% του όγκου παλμού αποθηκεύεται στιγμιαία στην αορτή και στις άλλες μεγάλες ελαστικές αρτηρίες, διατείνοντας τα αρτηριακά τοιχώματα και αυξάνοντας την αρτηριακή πίεση. Κατά τη διάρκεια της διαστολής η συσσωρευμένη ενέργεια συντελεί στην προώθηση του αίματος στους περιφερικούς ιστούς, έτσι ώστε η αιματική ροή στα τριχοειδή των ιστών και των οργάνων να είναι συνεχής (απόσβεση κραδασμών).

ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ

3.1 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η αρτηριακή σκληρία είναι μία από τις πρώιμες εκδηλώσεις δομικών και λειτουργικών αλλαγών στο αγγειακό τοίχωμα. Η προοδευτική αποδιοργάνωση του αρτηριακού υποστρώματος ορίζεται ως αρτηριοσκληρύωση και διαφοροποιείται από την αθηροσκληρώση η οποία ορίζεται ως το αποτέλεσμα φλεγμονώδους διεργασίας, οξείδωσης λιπιδίων και σχηματισμού πλάκας. Και οι δύο τείνουν να συνυπάρχουν και ορίζουν μια προοδευτική διάχυτη και συσχετιζόμενη με την ηλικία διαδικασία που συμβαίνει στα αγγειακά τοιχώματα.^[7] Η αορτική σκληρία εκφράζει την αντίσταση στην παραμόρφωση και εξαρτάται από τρεις ανεξάρτητες και αλληλένδετες μεταβλητές: το μέτρο ελαστικότητας E του αγγείου, την ακτίνα του αγγείου και το πάχος του τοιχώματός του. Η αορτική σκληρία εξαρτάται από την αλληλεπίδραση ανάμεσα στις λείες μυϊκές ίνες και την εξωκυττάρια ουσία, η οποία περιέχει ελαστίνη, κολλαγόνο και ινιμπριλίνη.^[8-9] Οι αλλαγές των συνθηκών φόρτισης οδηγούν σε αγγειακή αναδιαμόρφωση. Εκτός από τις αλλαγές στη γεωμετρία όπως η εσωτερική διάμετρος ή το πάχος του αγγειακού τοιχώματος, η αγγειακή αναδιαμόρφωση συμβαίνει μέσω επασβέστωσης του αγγείου, αύξησης του πάχους του έσω μέσου χιτώνα και διαταραχής της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής.^[10] Αυτή η αναδιαμόρφωση του αγγειακού τοιχώματος μεταβάλλει την ενδοτικότητα με σκοπό να αποκαταστήσει τις αυξημένες ασκούμενες τάσεις.

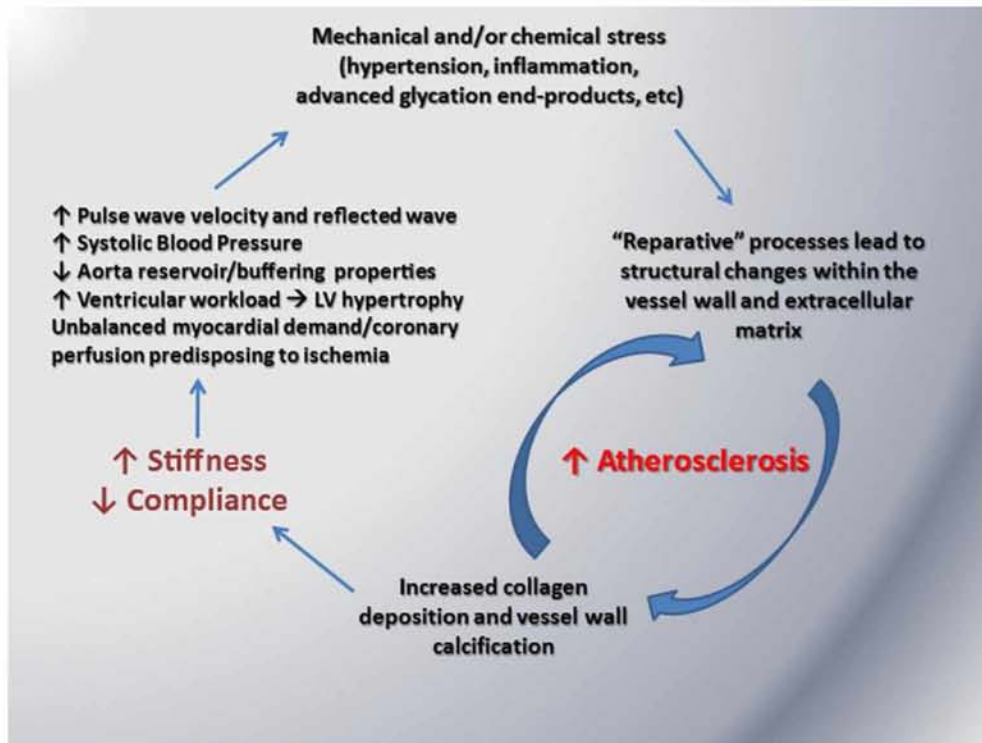
Από την άλλη, φλεγμονώδη κύτταρα παράγουν μεταλλοπρωτεάσες (MMP-2, MMP-9) με σκοπό την αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας δημιουργώντας μη ελικοειδές κολλαγόνο και κατακερματισμένη ελαστίνη. Οι βασικές αλλαγές συμβαίνουν στον έσω και μέσο χιτώνα όπου διαταράσσεται η κανονική διάταξη των ινών ελαστίνης και αντικαθίσταται από λεπτή κατακερματισμένη ελαστίνη ενώ παράλληλα αυξάνονται οι ίνες κολλαγόνου και η εναπόθεση ασβεστίου. Η αρτηριοσκληρύωση και η αγγειακή επασβέστωση μοιράζονται κοινούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.^[11-14]



Εικόνα 1: Προδιαθεσικοί παράγοντες, μηχανισμοί, κλινικές εκδηλώσεις της αθηροσκλήρωσης.^[15]

3.2 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Η αορτή, ως ο κύριος αγωγός του αγγειακού συστήματος, εξυπηρετεί στην προώθηση του αίματος από την καρδιά στους περιφερικούς ιστούς σύμφωνα με τις αντίστοιχες μεταβολικές ανάγκες. Επίσης η αορτή εξαιτίας των ελαστικών ιδιοτήτων της αποσβένει τις κυκλικές αλλαγές πίεσης που δημιουργούνται από την παλμική λειτουργία της καρδιάς (ιδιότητα Windkessel), διασφαλίζοντας την αιμάτωση των περιφερικών οργάνων με σταθερή ροή και πίεση.^[16] Η σκλήρυνση του αρτηριακού τοιχώματος έχει ως αποτέλεσμα την σταδιακή απώλεια των ελαστικών ιδιοτήτων (Windkessel), που οδηγεί σε καίριες μεταβολές στην αιμοδυναμική με διάχυτες επιβλαβείς συνέπειες στην αιμάτωση ιστών και οργάνων. Με την αύξηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος στην αρτηριοσκλήρυνση, τα ανακλώμενα κύματα που δημιουργούνται από περιοχές με διαφοροποιήσεις της εμπέδησης, επιστρέφουν νωρίτερα επιδρώντας στις κεντρικές πιέσεις. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση, ελάττωση της διαστολικής πίεσης και αύξηση της πίεσης σφυγμού. Η αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση αυξάνει το μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας και οδηγεί σε υπετροφία αυτής.^[17] Επιπρόσθετα, με τη μείωση της διαστολικής πίεσης, διαταράσσεται η στεφανιαία αιμάτωση. Αυξημένα παλμικά κύματα καταλήγουν στην ευπαθή μικροκυκλοφορία οργάνων με χαμηλή αγγειακή αντίσταση, όπως είναι ο εγκέφαλος και οι νεφροί.^[18]



Εικόνα 2: Διάφοροι παράγοντες που μεταβάλλουν τις ελαστικές ιδιότητες της αορτής και οδηγούν σε αύξηση της σκληρίας και μείωση της ενδοτικότητας.^[5]

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ

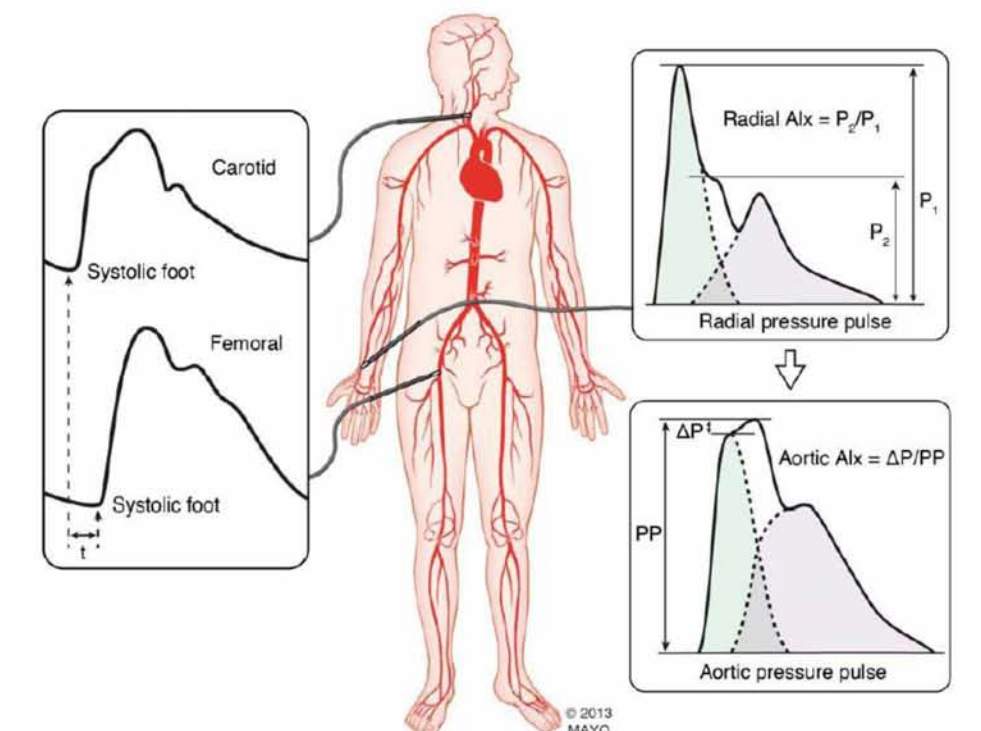
Η χρήση διαφορετικών απεικονιστικών τεχνικών για την αξιολόγηση της αγγειακής ελαστικότητας και ποσοτικοποίησης των μηχανικών παραμέτρων του αγγειακού τοιχώματος, συνέβαλε σε μια πιο κατανοητή και λεπτομερή αντίληψη της λειτουργίας του αγγειακού συστήματος.

Η μέθοδος μέτρησης της ταχύτητας διάδοσης του σφυγμικού κύματος (PWV) θεωρείται από τις κατευθυντήριες οδηγίες ως η μη επεμβατική εξέταση αναφοράς για τη μέτρηση της αρτηριακής σκλήρυνσης^[19-21] και σχετίζεται με καρδιαγγειακά συμβλήματα συμπεριλαμβανομένων της στεφανιαίας νόσου, ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας.^[22-25] Η αορτική σκλήρυνση οδηγεί σε αύξηση της ταχύτητας διάδοσης του σφυγμικού κύματος και παράλληλα πρόωμη ανάκλαση των σφυγμικών κυμάτων η οποία προκαλεί αύξηση της κεντρικής συστολικής αρτηριακής πίεσης, μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και υψηλή διαφορική πίεση.^[26] Αυτό οδηγεί σε διαταραχή της αιμάτωσης του μυοκαρδίου, της στεφανιαίας εφεδρείας ροής, σε ενδοθηλιακό τραυματισμό και σχηματισμό αθηροσκληρωτικών πλακών στα στεφανιαία αγγεία. Η ανάκλαση των κυμάτων συμβαίνει σε περιοχές με διαφοροποιήσεις της εμπέδησης, όπως στενώσεις, διχασμοί ή αλλαγές των ιδιοτήτων του τοιχώματος και οδηγεί σε μεταβολή του κεντρικού αυξητικού δείκτη (AIX). Παρόμοια επίδραση φαίνεται να έχουν τα μοσχεύματα της κοιλιακής αορτής στην ανάκλαση των κυμάτων πίεσης και στην ταχύτητα διάδοσης του σφυγμικού κύματος.^[27]

Ο δείκτης PWV μπορεί να μετρηθεί είτε εφαρμόζοντας τη μέθοδο της τονομετρίας επιπέδωσης (applanation tonometry) είτε μέσω χρήσης παλμικού Doppler. Κατά την υπερηχογραφική εξέταση το δείγμα του παλμικού Doppler τοποθετείται 1 με 2 εκατοστά εγγύς του διχασμού των καρωτιδικών και μηριαίων αρτηριών. Το σήμα Doppler και το ηλεκτροκαρδιογράφημα καταγράφονται ταυτόχρονα με ταχύτητα 50m/s. Στη συνέχεια εκτιμάται το χρονικό διάστημα μεταξύ του κύματος R του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και της έναρξης της Doppler κυματομορφής και υπολογίζεται ο χρόνος μετάδοσης του σφυγμικού κύματος μεταξύ καρωτίδας και μηριαίας αρτηρίας. Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος είναι αντιστρόφως ανάλογη της αγγειακής ενδοτικότητας. Επομένως ένα δύσκαμπτο αγγείο θα μεταδώσει το σφυγμικό κύμα γρηγορότερα από ένα πιο ευένδοτο και διατατό αγγείο.



Εικόνα 3: Ο χρόνος μετάδοσης μεταξύ της κορυφής του κύματος R του QRS με την έναρξη της κυματομορφής Doppler της μηριαίας αρτηρίας.^[28]



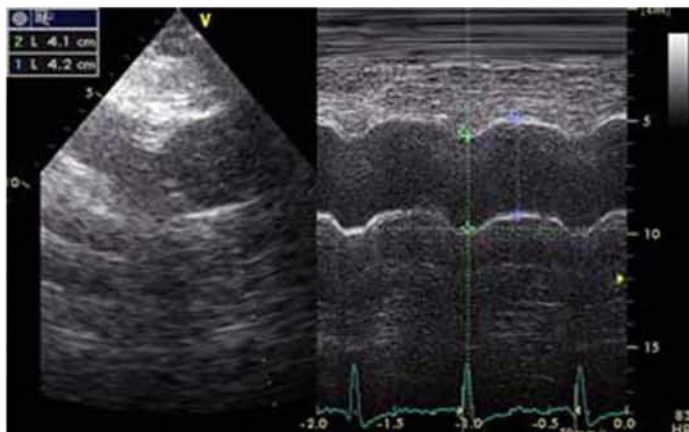
Εικόνα 4: Ταχύτητα σφυγμικού κύματος μεταξύ καρωτιδικής και μηριαίας αρτηρίας και εκτίμηση της κεντρικής αρτηριακής κυματομορφής μέσω χρήσης τονομετρίας επιπέδωσης.^[29]

Η PWV είναι μια λειτουργική μέτρηση της αρτηριοσκλήρυνσης κατά μήκος μίας συγκεκριμένης αρτηριακής περιοχής ενώ η τάση, η ενδοτικότητα και η διατασιμότητα είναι τοπικοί δείκτες της αρτηριακής ελαστικότητας. Η τοπική αρτηριακή σκληρία εμφανίζει αντιστρόφως ανάλογη σχέση με την αρτηριακή διατασιμότητα όπως φαίνεται και από την εξίσωση Bramwell-Hill ^[30-31] :

$$PWV \propto \frac{1}{\sqrt{Distensibility}} \quad \text{ή} \quad D = (3,57/PWV)^2$$

Για να αξιολογήσουμε την ελαστικότητα της αορτής αρκετές παράμετροι – δείκτες μπορούν να υπολογιστούν χρησιμοποιώντας τις μεταβολές στη διάμετρο και στην πίεση της αορτής.

- Μεταβολή αορτικής διαμέτρου (mm) = SD-DD
- Λόγος αορτικής παραμόρφωσης $AS = (SD-DD)/DD$
- Μέτρο ελαστικότητας $E(p) = (SBP-DBP) / \text{strain}$
- Μέτρο ελαστικότητας του Young $E(s) = E(p) * DD / 2h$,
όπου h το πάχος του έσω μέσω χιτώνα στη διαστολή
- Δείκτης αορτικής σκλήρυνσης $\beta = \ln (SBP/DBP) / \text{strain}$
- Αορτική διατασιμότητα $AD (cm^2/dyn) = (2 \times \text{strain}) / (SBP-DBP)$ ^[32]



Εικόνα 5: Μέτρηση της συστολικής (SD) και διαστολικής διαμέτρου (DD) της ανιούσας θωρακικής αορτής με διαθωρακικό M-mode υπερηχοκαρδιογράφημα. ^[38]



Εικόνα 6: Μέτρηση του πάχους του έσω μέσω χιτώνα στην αριστερή κοινή καρωτιδική αρτηρία (LCCA).^[38]

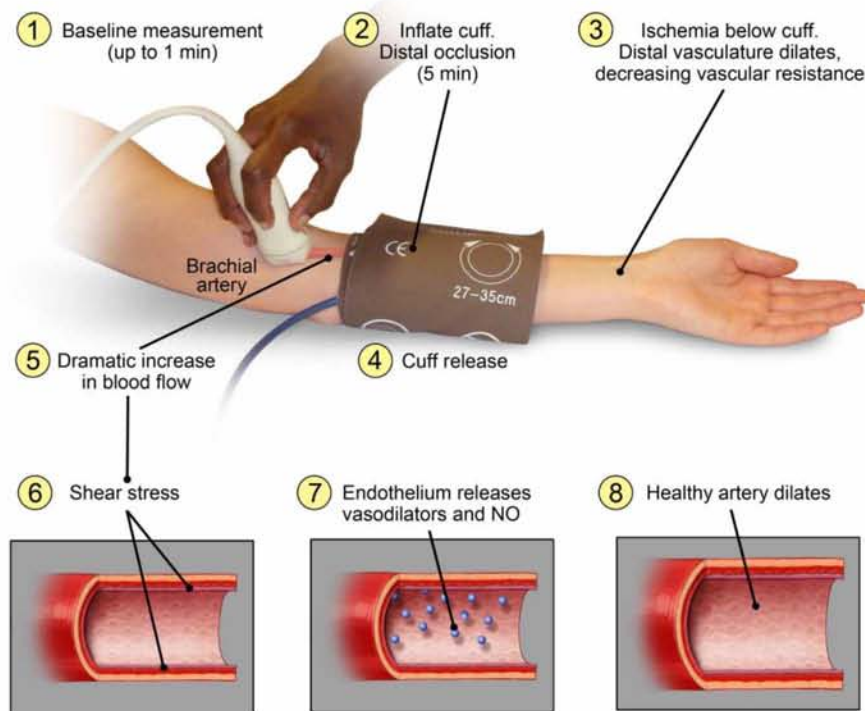
Σύμφωνα με προοπτικές μελέτες η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προηγείται της εμφάνισης της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας.^[33] Η εκτίμηση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής στα αγγεία των άκρων με τη χρήση υπερήχου είναι η συχνότερα μη επεμβατική χρησιμοποιούμενη τεχνική. Με τον ασθενή σε ύπτια θέση και σε σταθερή θερμοκρασία δωματίου τοποθετούμε τον ηχοβολέα στο άνω άκρο και μετράται η διάμετρος του αυλού της βραχιονίου αρτηρίας στην τελοδιαστολή. Μετά την καταγραφή των μετρήσεων αναφοράς της βραχιονίου αρτηρίας αυξάνουμε την πίεση της περιχειρίδας στα 200 mm Hg (ή 50 mm Hg υψηλότερα από τη συστολική αρτηριακή πίεση) για πέντε λεπτά με σκοπό να δημιουργηθεί παροδική ισχαιμία του άνω άκρου. Κατόπιν αφαιρούμε την περιχειρίδα και η αυξημένη ροή αίματος αποτελεί το ερέθισμα για την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) από το ενδοθήλιο το οποίο και προκαλεί τοπική αγγειοδιαστολή. Στο χρόνο αυτό μετράται η αρτηριακή διάμετρος σε 30, 60, 90 και 180 δευτερόλεπτα. Η μέγιστη διάμετρος από αυτές τις μετρήσεις χρησιμοποιείται στον υπολογισμό του δείκτη FMD σύμφωνα με τον τύπο:

$$\text{FMD} = (\text{Μέγιστη διάμετρος στην υπεραιμία} - \text{Διάμετρος αναφοράς}) \times 100 / \text{Διάμετρος αναφοράς}$$

Ένας παθολογικός δείκτης FMD αντικατοπτρίζει έναν αγγειακό φαινότυπο με κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκλήρωσης, ενώ ένας φυσιολογικός δείκτης FMD μπορεί να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο.

Ενώ ο δείκτης FMD της βραχιονίου αρτηρίας είναι ένας λειτουργικός δείκτης έκφρασης της πρώιμης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, η μέτρηση της πάχυνσης του έσω μέσου χιτώνα της καρωτιδικής αρτηρίας (CIMT) αντιπροσωπεύει ένα δείκτη της δομικής μεταβολής της αρτηρίας στην αθηροσκλήρωση. Υπερηχογραφικές εικόνες λαμβάνονται από το άπω τμήμα της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας και 1 με 2 εκατοστά εγγύς του καρωτιδικού βολβού. Η πάχυνση του έσω μέσου χιτώνα μετράται

ως η απόσταση μεταξύ των δύο ηχογενών γραμμών. Τιμές CIMT μεγαλύτερες από 0,9 mm θεωρούνται παθολογικές.



Εικόνα 7: Το πρωτόκολλο υπολογισμού της μεταβολής της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας μετά από πρόκληση αντιδραστικής υπεραιμίας στο αντιβράχιο.^[34]

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στο MEDLINE PubMed και συμπεριλήφθησαν μονοκεντρικές μελέτες με αντικείμενο την ταχύτητα διάδοσης της ροής στην αορτή και τη συσχέτισή της με την αθηροσκλήρωση. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ταχύτητα διάδοσης, έγχρωμο M-mode, αθηροσκλήρωση και στεφανιαία νόσος.

Η επιλογή των μελετών έγινε με βασικό κριτήριο την αναφορά της μέτρησης της ταχύτητας διάδοσης της ροής στην αορτή ως δείκτη της αθηροσκλήρωσης και των επιπλοκών της (υπέρταση, στεφανιαία νόσος) καθώς και τη συσχέτιση με άλλους δείκτες αθηροσκλήρωσης (πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας, ενδοθηλιακή λειτουργία, αορτική σκληρία, διαστολική δυσλειτουργία, ταχύτητα σφυγμικού κύματος, SYNTAX score). Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθησαν μελέτες από το 2008 έως και το 2017. Βασικός στόχος της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η διεξαγωγή συμπερασμάτων ως προς τη δυνατότητα χρήσης του δείκτη AVP ως αξιόπιστου εργαλείου για την εκτίμηση της αθηροσκλήρωσης.

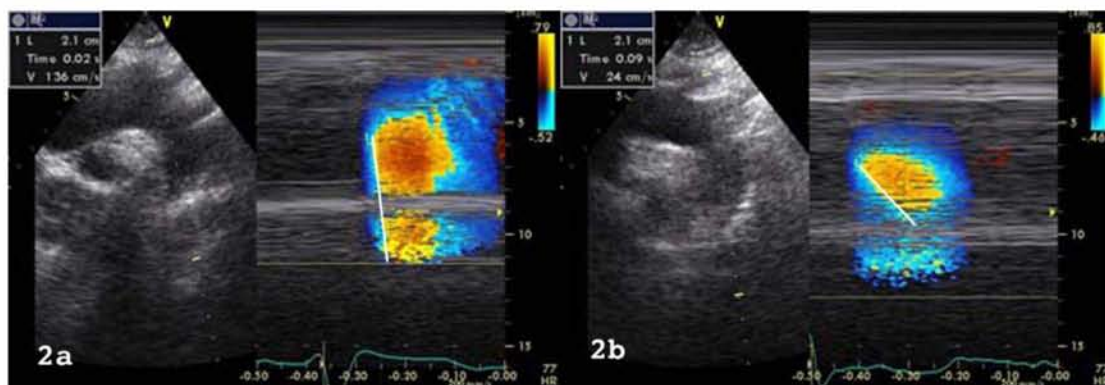
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΤΑΧΥΤΗΤΑΣ ΔΙΑΔΟΣΗΣ ΤΗΣ ΡΟΗΣ ΣΤΗΝ ΑΟΡΤΗ

Δύο διαστάσεων διαθωρακική υπερηχογραφική εξέταση διενεργείται με τον ασθενή σε ηρεμία, χρησιμοποιώντας συσκευή υπερήχων καρδιακής απεικόνισης. Υπολογίζονται οι διάμετροι της αριστερής κοιλίας και του αριστερού κόλπου μέσω καταγραφής M-mode από τον επιμήκη παραστερνικό άξονα. Με τη χρήση παλμικού Doppler στις γλωχίνες της μιτροειδούς βαλβίδας υπολογίζουμε την πρώιμη διαστολική ροή (κύμα E), τη ροή του κολλικού λακτίσματος (κύμα A), το λόγο E/A και το χρόνο επιβράδυνσης του κύματος E (DT). Επιπλέον μετράται ο χρόνος ισοογκοτικής χάλασης (IVRT), η πρώιμη διαστολική ταχύτητα στο μιτροειδικό δακτύλιο μέσω έγχρωμου ιστικού Doppler (κύμα E') και υπολογίζεται ο λόγος E/E'. Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας υπολογίζεται στο επίπεδο των θηλοειδών μυών και αξιολογείται η συστολική και διαστολική δυσλειτουργία.

Με τον ασθενή σε ύπτια θέση, και από την υπερστερνική τομή, τοποθετούμε το δείγμα λήψης, παράλληλα με τη διεύθυνση της ροής στην κατιούσα θωρακική αορτή και λαμβάνουμε καταγραφές στο έγχρωμο M-mode Doppler. Ρυθμίζουμε το όριο Nyquist στο έγχρωμο Doppler στα 30-50 cm/s και το M-mode με ένα ρυθμό σάρωσης στα 200 mm/s. Από την καταγραφή M-mode απεικονίζεται σε μορφή φλόγας η χωροχρονική μεταβολή της ταχύτητας. Αν η κλίση της καμπύλης της ταχύτητας δεν είναι εύκολα διακριτή, επιχειρούμε περαιτέρω ρυθμίσεις στην κλίμακα ταχυτήτων (aliasing) μέχρι να εμφανιστεί μια εμφανής καταγραφή. Η ταχύτητα μετάδοσης της ροής στην αορτή υπολογίζεται διαιρώντας την απόσταση ανάμεσα σε δύο σημεία (αρχή και τέλος της καταγραφόμενης κλίσης) προς τη χρονική διάρκεια που αντιστοιχεί στη διάδοση της ροής μεταξύ αυτών των σημείων σε cm/s. Συμπερασματικά, ο δείκτης AVP αντιστοιχεί στην ταχύτητα με την οποία η ροή μεταδίδεται κατά μήκος της αορτής. Ο μέσος όρος τριών καταγραφών ορίζεται ως ο δείκτης AVP.

Ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (μέχρι έξι εβδομάδων), νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, ανεύρυσμα της αορτής, σοβαρή βαλβιδική νόσο, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο από 40%, καρδιομυοπάθεια, συγγενή καρδιοπάθεια, κολλική μαρμαρυγή, συχνές εκτακτοσυστολές, αριστερό σκελικό αποκλεισμό και ασθενείς με μη καλή υπερηχογραφική απεικόνιση αποκλείστηκαν από τις μελέτες.

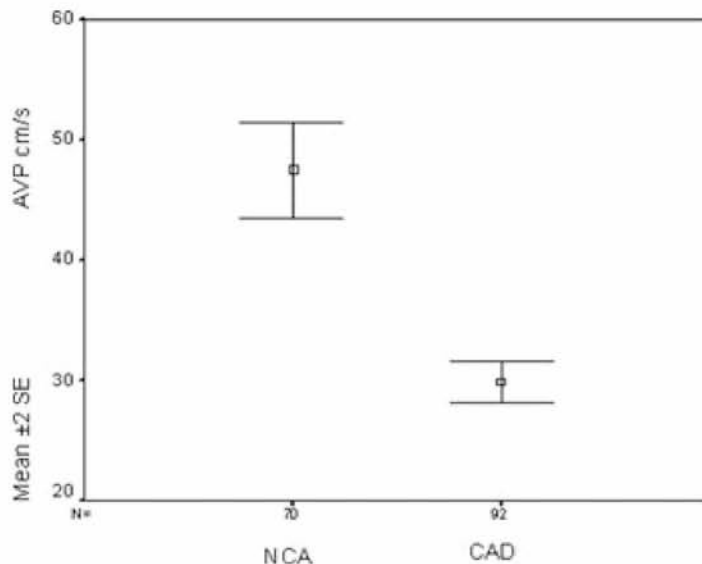


Εικόνα 8: (α) Ταχύτητα διάδοσης της ροής σε ασθενή με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία (β) Ταχύτητα διάδοσης της ροής σε ασθενή με στεφανιαία νόσο^[38]

6.2 AVP - ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ

Κατά καιρούς αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί με σκοπό την ανεύρεση μη επεμβατικών και εύχρηστων στην κλινική πράξη τεχνικών για την ανεύρεση δεικτών εκτίμησης της αθηροσκλήρωσης. Η πρόωπη αναγνώριση της αρτηριακής σκληρίας και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας θα μπορούσε να φανεί ωφέλιμη στην πρωτογενή πρόληψη και αντιμετώπιση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Σύμφωνα με τη μελέτη των Gunes et al (2009)^[35], υπάρχει άμεση συσχέτιση της ταχύτητας διάδοσης της ροής στην κατιούσα θωρακική αορτή τόσο με την παρουσία στεφανιαίας νόσου και καρωτιδικής αθηροσκλήρωσης όσο και με τη λειτουργία του ενδοθηλίου στη βραχιόνιο αρτηρία. Κατά τη μελέτη μετρήθηκαν οι δείκτες της ταχύτητας διάδοσης της αορτικής ροής (AVP), της πάχυνσης του έσω μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας (CIMT) και της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (FMD) σε 92 ασθενείς με στεφανιαία νόσο (>50% στένωση του αυλού στεφανιαίας αρτηρίας) και σε 70 ασθενείς με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία όπως ορίστηκε από την στεφανιαία αγγειογραφία.



Εικόνα 9: Διάγραμμα ράβδων της μέσης τιμής του AVP σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και σε ασθενείς με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία.^[35]

Όπως προέκυψε από την στατιστική ανάλυση, ασθενείς με στεφανιαία νόσο, συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές της AVP και της FMD και υψηλότερη τιμή της CIMT. Επίσης διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δεικτών AVP και CIMT, AVP και FMD και μεταξύ FMD και CIMT.

Σε άλλη μελέτη των Gunes et al (2008) βρέθηκε ότι η ταχύτητα διάδοσης της ροής στην αορτή ήταν ο πιο σημαντικός προγνωστικός δείκτης στεφανιαίας νόσου μεταξύ άλλων κλινικών και υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών. Μια τιμή του AVP ≤ 41 cm/s έχει ευαισθησία 82,4%, ειδικότητα 97,2% με θετική και αρνητική προγνωστική αξία 98,7% και 68,2% αντίστοιχα για στεφανιαία νόσο. Στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο οι τιμές του AVP ήταν σημαντικά χαμηλές ενώ οι τιμές της ταχύτητας σφυγμικού κύματος (PWV) ήταν υψηλές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.^[36]

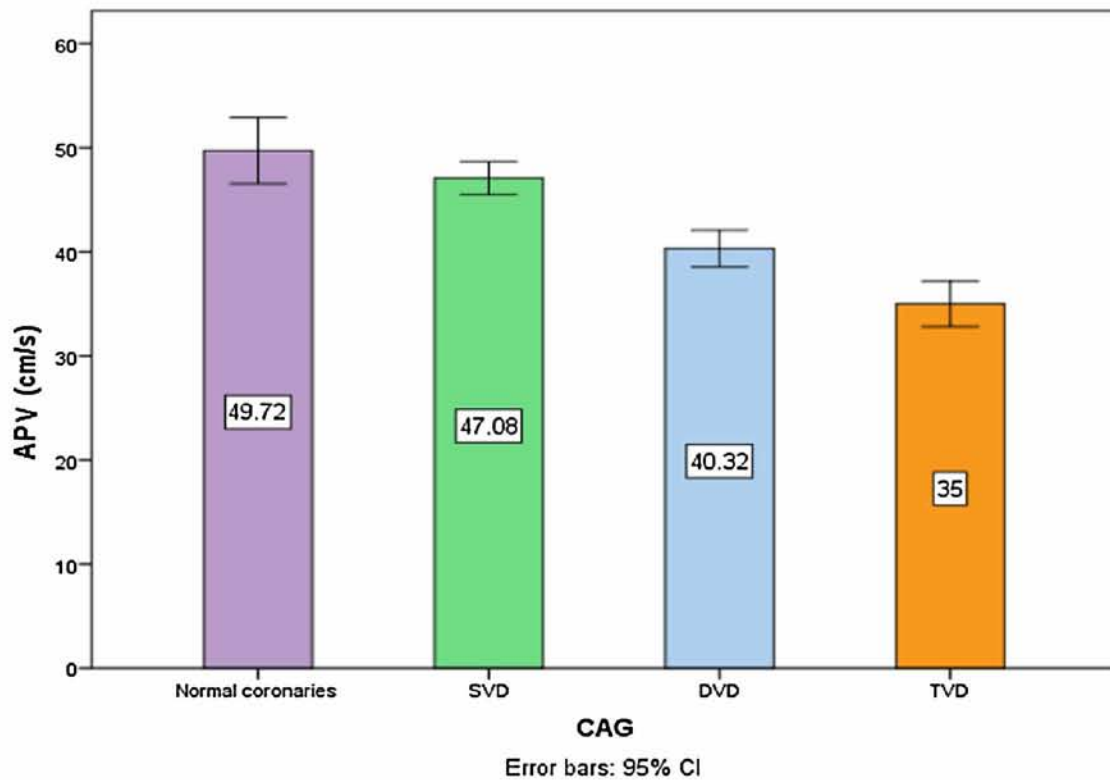
Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν οι Yaman et al (2017), μελετώντας την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος σε σχέση με την ταχύτητα διάδοσης της ροής στην αορτή σε 134 υγιή άτομα. Ο δείκτης AVP μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας και υπάρχει σημαντική συσχέτιση με την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PWV), δείκτης που χρησιμοποιείται ως εξέταση αναφοράς για τη μέτρηση της αορτικής σκλήρυνσης.^[37]

Η ταχύτητα διάδοσης της ροής στην αορτή μετρήθηκε και συγκρίθηκε με άλλες συμβατικές παραμέτρους όπως η αορτική διατασιμότητα και το αορτικό strain. Σύμφωνα με τους Sen et al (2013) βρέθηκε στατιστικά ισχυρή σχέση μεταξύ AVP, αορτικού strain και αορτικής διατασιμότητας. Με την επέκταση και σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου, η διατασιμότητα και ο λόγος παραμόρφωσης της αορτής μειώνονται κατά ανάλογο τρόπο με τη μείωση του AVP.^[38]

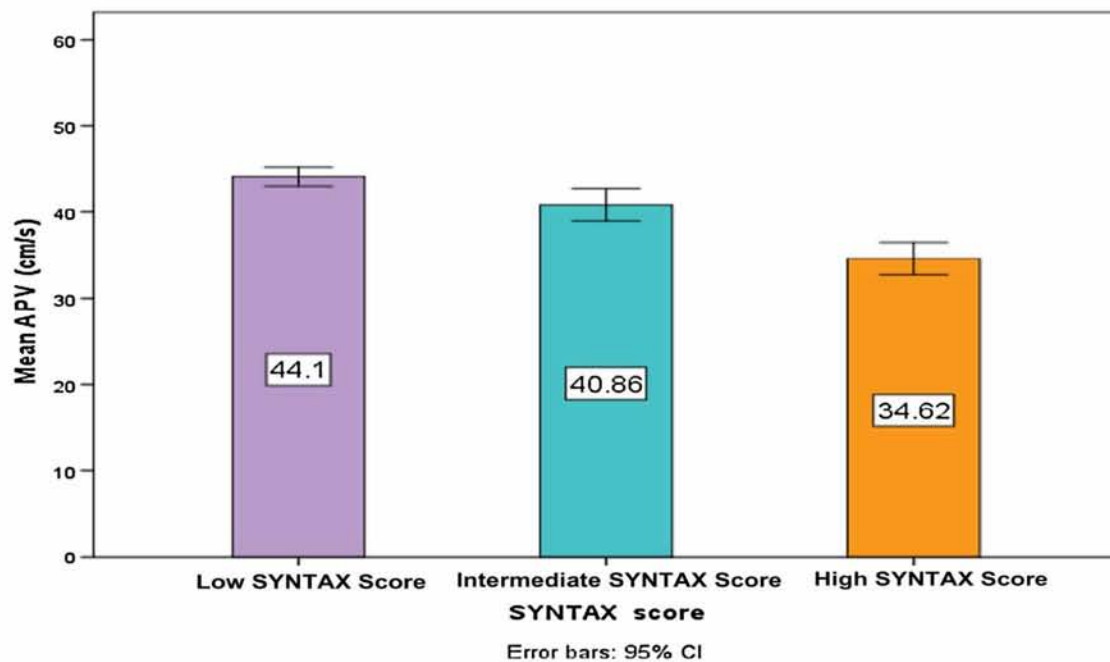
6.3 AVP - ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Στη μελέτη των Pakala et al (2016)^[39] αξιολογήθηκε η χρήση του δείκτη AVP ως χρήσιμο παρακλινικό εργαλείο στην εκτίμηση της αθηροσκλήρωσης και ως οδηγός πρωτογενούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου. Σκοπός της εργασίας ήταν να διαπιστωθεί κατά πόσο το AVP μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν ένα προγνωστικό εργαλείο εκτίμησης της στεφανιαίας νόσου, όπως αυτή αξιολογείται μέσω του SYNTAX score, και να συγκριθεί με το δείκτη CIMT, ο οποίος είναι ένας γενικά αποδεκτός αντιπροσωπευτικός δείκτης αθηροσκλήρωσης.

Σε αυτή τη διασταυρούμενη συγκριτική μελέτη μετρήθηκε το AVP μέσω έγχρωμου M-mode Doppler και το CIMT σε 100 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αγγειογραφία. Η στεφανιαία νόσος θεωρείται σημαντική όταν η στένωση καταλαμβάνει πάνω από το 50% της διαμέτρου σε οποιαδήποτε επικάρδια στεφανιαία αρτηρία, ειδάλλως θεωρείται μη σημαντική. Για να προσδιοριστούν οι φυσιολογικές τιμές του AVP και του CIMT έγιναν μετρήσεις σε 50 ασθενείς χωρίς κάποιον μείζονα παράγοντα κινδύνου. Οι τιμές του AVP κυμαίνονται μεταξύ 46cm/s έως 76cm/s και του CIMT μεταξύ 0,50mm έως 0,64mm. Από τους 100 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αγγειογραφία βρέθηκε ότι το 69% είχε σημαντική στεφανιαία νόσο, 13% μη σημαντική και 18% είχαν φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες. Από τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο το 49% είχε νόσο ενός αγγείου, το 22% νόσο δύο αγγείων και το 11% νόσο τριών αγγείων. Επιπλέον για τους ασθενείς με σημαντική στεφανιαία νόσο υπολογίστηκε περαιτέρω το SYNTAX score και κατηγοριοποιήθηκε ως χαμηλό όταν είναι ≤ 22 , ενδιάμεσο όταν είναι 22-32 και υψηλό όταν είναι ≥ 33 .



Εικόνα 10: Διάγραμμα ράβδων μέσης τιμής AVP με διάστημα εμπιστοσύνης 95% ανάλογα με τον αριθμό των στεφανιαίων αγγείων με σημαντική νόσο. ^[39]



Εικόνα 11: Διάγραμμα ράβδων μέσης τιμής AVP με διάστημα εμπιστοσύνης 95% ανάλογα με το SYNTAX score. ^[39]

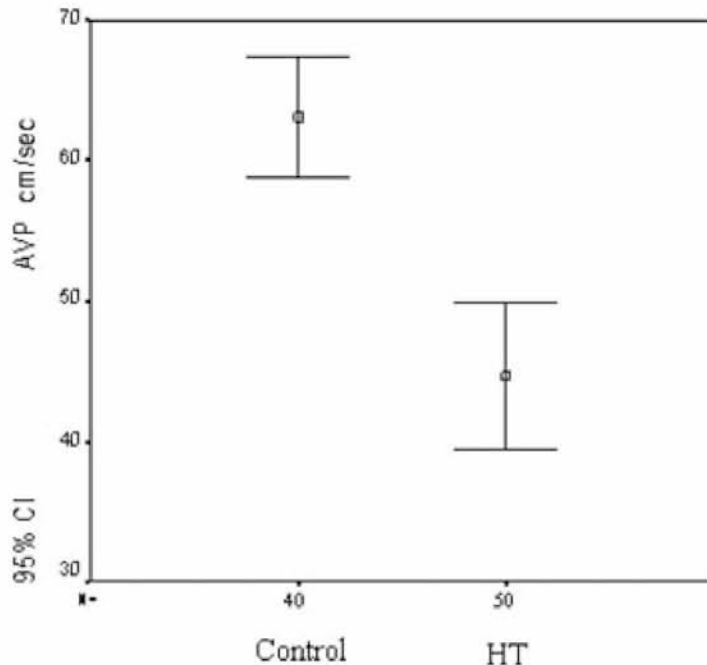
Μετά από την στατιστική ανάλυση βρέθηκε ότι υπάρχει σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων ασθενών καθώς και μεταξύ των υποομάδων αυτών. Η μέση τιμή του AVP στους ασθενείς με σημαντική στεφανιαία νόσο ήταν χαμηλή ($41,65 \pm 4,94$ cm/s) συγκρινόμενη με τους ασθενείς με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία ($49,72 \pm 6,38$ cm/s). Επίσης βρέθηκε σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ της υποομάδας υψηλού SYNTAX score σε σχέση με τις δύο άλλες υποομάδες. Ανάλογη συσχέτιση διαπιστώθηκε μεταξύ υψηλού CIMT και σημαντικής στεφανιαίας νόσου αλλά δε βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ μη σημαντικής στεφανιαίας νόσου και φυσιολογικών στεφανιαίων αγγείων. Διαγνωστικές τιμές του $AVP \leq 40,5$ cm/s για στεφανιαία νόσο έχουν 99% ειδικότητα ενώ τιμές $AVP \leq 53,3$ cm/s έχουν 92% ευαισθησία.

Όσοι είχαν σημαντική στεφανιαία νόσο είχαν επίσης σημαντικά μειωμένη τιμή του AVP και σημαντικά αυξημένη τιμή του CIMT. Συμπερασματικά, ο AVP έχει ισχυρή αντίστροφη σχέση με το CIMT και το SYNTAX score, ενώ το CIMT έχει ανάλογη σχέση με το SYNTAX score. Ένα από τα πιο σημαντικά ευρήματα αυτής της μελέτης είναι ότι ο δείκτης AVP είναι αντιστρόφως ανάλογος της σοβαρότητας της στεφανιαίας νόσου, όπως αυτή ορίζεται μέσω του SYNTAX score.

6.4 AVP - ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Στη μελέτη Guntekin et al (2009) στόχος ήταν να βρεθεί η συσχέτιση μεταξύ της ταχύτητας διάδοσης της αορτικής ροής (AVP), του πάχους του έσω μέσου χιτώνα (CIMT) και της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής της βραχιονίου αρτηρίας μετά από αντιδραστική υπεραιμία (FMD) σε ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθείσα αρτηριακή υπέρταση χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση. Για τον σκοπό αυτό συμμετείχαν 50 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα αρτηριακή υπέρταση και 40 υγιή άτομα (ομάδα ελέγχου), οι οποίοι υπεβλήθησαν σε διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία και εκτιμήθηκε η διαστολική λειτουργία με το χρόνο επιβράδυνσης (DT), το λόγο E/A, το χρόνο ισοογκοτικής χάλασης (IVRT) καθώς και οι δείκτες CIMT, FMD και AVP. Κατόπιν συγκρίθηκε η επίδραση της μεμονωμένης υπέρτασης σε αυτούς τους δείκτες αθηροσκλήρωσης. Παράγοντες όπως η αρτηριακή υπέρταση, η καρδιακή ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης ή το σύνδρομο ινσουλινοαντίστασης, η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η μετεμηνοπαυσιακή περίοδος και η γενετική προδιάθεση μπορούν να οδηγήσουν σε τραυματισμό και διαταραχή της λειτουργίας του ενδοθηλίου. Ο τραυματισμός αυτός προδιαθέτει το αρτηριακό τοίχωμα στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης.^[33,40-43] Το πάχος του έσω μέσου χιτώνα της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες και κλινικές δοκιμές για την εκτίμηση της προοδευτικής εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης.^[44-45] Από την άλλη πλευρά η ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας μετά από αντιδραστική υπεραιμία έχει χρησιμοποιηθεί ως ένας λειτουργικός δείκτης της λειτουργίας του ενδοθηλίου.^[46-47] Όπως η ταχύτητα διάδοσης της ροής διαμέσου των κολποκοιλιακών βαλβίδων

μειώνεται παρουσία μη ευένδοτης κοιλίας, κατά παρόμοιο τρόπο η αυξημένη αορτική αντίσταση οδηγεί σε μείωση της ταχύτητας διάδοσης της ροής εντός του αυλού της αορτής και σε χαμηλές τιμές του AVP.



Εικόνα 12: Διάγραμμα ράβδων μελέτης των τιμών AVP σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και στην ομάδα ελέγχου. ^[48]

Βασική διαπίστωση της μελέτης είναι ότι η αρτηριακή υπέρταση οδηγεί σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και αυτό καταγράφεται στις χαμηλότερες τιμές της βραχιονίου FMD, καθώς και ότι η αθηροσκληρωτική διαδικασία στο αρτηριακό τοίχωμα οδηγεί σε αυξημένες τιμές του CIMT και σε χαμηλές του AVP.

Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου οι τιμές των CIMT, DT και IVRT ήταν σημαντικά υψηλότερες στους υπερτασικούς ασθενείς, ενώ οι τιμές των FMD και AVP ήταν σημαντικά χαμηλότερες. Οι τιμές των CIMT, AVP και FMD συσχετίζονται ισχυρά με τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, το χρόνο επιβράδυνσης και το χρόνο ισοογκοτικής χάλασης.

Εν κατακλείδι, σε ασθενείς με μεμονωμένη αρτηριακή υπέρταση οι δείκτες AVP και FMD μειώνονται ενώ ο δείκτης CIMT αυξάνεται. Παράλληλα, υπάρχει μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ του CIMT και των AVP και FMD και μια άμεσα θετική συσχέτιση μεταξύ του AVP και FMD.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μετά από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι ο δείκτης AVP συνδέεται με την αθηροσκλήρωση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν προγνωστικός δείκτης αυτής. Ωστόσο η διαθέσιμη βιβλιογραφία είναι περιορισμένη και αντίστοιχα οι μελέτες που έχουν διενεργηθεί πάνω στη συσχέτιση του AVP και της αθηροσκλήρωσης δεν είναι αρκετές για να μπορέσουμε να καταλήξουμε ακόμα σε ασφαλή συμπεράσματα. Αυτό ισχύει γιατί πρόκειται για έναν νέο δείκτη που πρόσφατα προτάθηκε και συνεπώς εξετάζεται σαν ένα εργαλείο για την πρόωπη διάγνωση της αθηροσκληρωτικής νόσου. Για να μπορέσει να εισαχθεί στον καθιερωμένο, συμβατικό έλεγχο για τη διάγνωση της αθηροσκλήρωσης είναι απαραίτητο να μελετηθεί η συσχέτισή του αυτή εκτενέστερα και σε μεγαλύτερα δείγματα πληθυσμού.

Ωστόσο οι έως τώρα διενεργηθείσες μελέτες, οι οποίες εξετάζονται στην παρούσα εργασία, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του AVP και της αθηροσκλήρωσης. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε ότι εμφανίζει θετική συσχέτιση, στατιστικά ισχυρή, με την αορτική διατασιμότητα (AD), το αορτικό strain (AS) και την ενδοθηλίοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας (FMD), ενώ σχετίζεται αντίστροφα με την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PWV), το πάχος του έσω μέσου χιτώνα (CIMT), το χρόνο επιβράδυνσης (DT), ισοογκοτικής χάλασης (IVRT) και το SYNTAX score.

Η επιβεβαίωση αυτών των συμπερασμάτων με περαιτέρω ανάλυση και περισσότερες μελέτες θα μας επιτρέψει να εισάγουμε το AVP στον καθιερωμένο έλεγχο για αθηροσκλήρωση, κάτι που θα καταστήσει τον έλεγχο αυτό μια διαδικασία πολύ πιο εύκολη τόσο για το θεράποντα ιατρό όσο και για τον ασθενή, μιας και αποτελεί μια μη επεμβατική εξέταση, οικονομική και αναπαραγώγιμη που μπορεί να γίνει με ένα απλό υπερηχοκαρδιογραφικό μηχάνημα και μπορεί να συμπεριλάβει την απεικόνιση και άλλων δομικών ή μορφολογικών αθηροσκληρωτικών αλλαγών, όπως ανευρυσμάτων ή αθηρωματικών πλακών, με σκοπό την πληρέστερη αξιολόγηση της αρτηριοσκλήρυνσης, της επίδρασής της στην καρδιακή λειτουργία και την καλύτερη εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου του ασθενούς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία διερευνήθηκε η τεχνική της μέτρησης της ταχύτητας διάδοσης της ροής στην αορτή ως δείκτης της αθηροσκλήρωσης και των επιπλοκών της (υπέρταση, στεφανιαία νόσος) καθώς και η συσχέτισή της με άλλους δείκτες αθηροσκλήρωσης (πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας, ενδοθηλιακή λειτουργία, αορτική σκληρία, διαστολική δυσλειτουργία, ταχύτητα σφυγμικού κύματος, SYNTAX score). Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση προέκυψε ότι ο δείκτης AVP μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αξιόπιστο εργαλείο στην πρόωμη διάγνωση της αθηροσκλήρωσης και της διαστρωμάτωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Παράλληλα, ο δείκτης AVP εμφανίζει θετική συσχέτιση, στατιστικά ισχυρή, με την αορτική διατασιμότητα (AD), το αορτικό strain (AS) και την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας (FMD), ενώ σχετίζεται αντίστροφα με την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PWV), το πάχος του έσω μέσου χιτώνα (CIMT), το χρόνο επιβράδυνσης (DT), ισοογκοτικής χάλασης (IVRT) και το SYNTAX score.

Στην προσπάθειά μας για πρόωμη διάγνωση της αθηροσκλήρωσης και των επιπλοκών της, κρίνεται σκόπιμη η εξεύρεση και ανάπτυξη νέων εργαστηριακών και απεικονιστικών τεχνικών. Καθώς η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης εξελίσσεται, το αρτηριακό τοίχωμα παχύνεται και η αορτική σκλήρυνση αυξάνεται. Η αρτηριακή αντίσταση αυξάνεται και η ταχύτητα διάδοσης της ροής μειώνεται. Προς αυτή την κατεύθυνση, η μέτρηση της ταχύτητας διάδοσης της ροής στην κατιούσα θωρακική αορτή με τη χρήση έγχρωμου M-mode Doppler αποτελεί μία αξιόπιστη, οικονομική, εύκολα επαναλαμβανόμενη και μη επεμβατική τεχνική αξιολόγησης της αθηροσκληρωτικής νόσου. Μπορεί να αναδειχθεί σε ένα χρήσιμο εργαλείο μελέτης μεγαλύτερων πληθυσμών στην ανεύρεση και διαχείριση ασθενών υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα. Ο δείκτης AVP μπορεί να συμπεριληφθεί στον τακτικό υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο και μαζί με άλλους καρδιαγγειακούς δείκτες ολοκληρώνει τη διαστρωμάτωση του καρδιακού κινδύνου, με στόχο την πρωτογενή πρόληψη και παρακολούθηση. Με αυτή τη μέθοδο μπορούν να αναγνωριστούν ασθενείς που θα ωφεληθούν από περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο για στεφανιαία νόσο.

Ωστόσο για να καταλήξουμε σε ασφαλέστερα στατιστικά αποτελέσματα με σκοπό την επιβεβαίωση της δυνατότητας χρήσης του AVP ως μεθόδου ελέγχου της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας, κρίνεται απαραίτητη η μελέτη μεγαλύτερου δείγματος πληθυσμού. Επιπρόσθετα, κρίνεται αναγκαία η ανάπτυξη μιας πρότυπης μεθοδολογίας και βάσης δεδομένων προσδιορισμού των οριακών τιμών για τη μέτρηση της ταχύτητας διάδοσης της ροής στην αορτή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

- [1] Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries 5th edition, Hodder Arnold 2005
- [2] Ρ. Γραικούσης. Στοιχεία Μηχανών, Εκδόσεις Γιαχούδη – Γιαπούλη 1983
- [3] Κατσαμούρης ΑΝ, Χατζηνικολάου ΝΑ. Αιμοδυναμική των αγγειακών παθήσεων, Εκδόσεις Σταμούλη Αθήνα 2001
- [4] Bäck M, Gasser TC, Michel J-B, Caligiuri G. Biomechanical factors in the biology of aortic wall and aortic valve diseases. Cardiovascular Research. 2013;99(2):232-241.
- [5] João L. Cavalcante, João A.C. Lima, Alban Redheuil, Mouaz H. Al-Mallah. Aortic Stiffness Current Understanding and Future Directions. J Am Coll Cardiol. 2011 Apr 5;57(14):1511-22.
- [6] Gerard M. London, Bruno Pannier; Arterial functions: how to interpret the complex physiology, Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 25, Issue 12, 1 December 2010
- [7] Izzo JL Jr. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. Curr Opin Cardiol 2004;19:341–52.
- [8] O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. Am J Hypertens 2002;15:426–44.
- [9] Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006;27:2588–605.
- [10] Humphrey J, Author, Epstein M, Reviewer. Cardiovascular Solid Mechanics: Cells, Tissues, and Organs. ASME. Appl. Mech. Rev. 2002;55(5):B103-B104.
- [11] Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation. 2010;121:505–511.
- [12] Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. N Engl J Med. 2008;358:1336–1345.
- [13] Santos RD, Rumberger JA, Budoff MJ, Shaw LJ, Orakzai SH, Berman D, Raggi P, Blumenthal RS, Nasir K. Thoracic aorta calcification detected by electron beam tomography predicts all-cause mortality. Atherosclerosis. 2010;209:131–135.
- [14] Levitzky YS, Cupples LA, Murabito JM, Kannel WB, Kiel DP, Wilson PW, Wolf PA, 'Donnell CJ. Prediction of intermittent claudication, ischemic stroke, and

other cardiovascular disease by detection of abdominal aortic calcific deposits by plain lumbar radiographs. *Am J Cardiol.* 2008;101:326–331.

[15] Lyle AN, Raaz U. Killing me un-softly: Causes and mechanisms of arterial stiffness Recent Highlights of ATVB: Early Career Committee Contribution. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2017;37(2):e1-e11.

[16] O'Rourke MF, Safar ME, O'Rourke MF. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification, *Handbook of Hypertension* (series editors: Birkenhäger WH, Reid JL), Vol. 23, *Arterial Stiffness in Hypertension*, 2006Elsevier(pg. 3-20)

[17] Toprak A, Reddy J, Chen W, Srinivasan S, Berenson G. Relation of pulse pressure and arterial stiffness to concentric left ventricular hypertrophy in young men (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol.* 2009;103:978–984.

[18] O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension.* 2005;46:200–204.

[19] Lehmann ED, Parker JR, Hopkins KD, Taylor MG, Gosling RG. Validation and reproducibility of pressure-corrected aortic distensibility measurements using pulse-wave-velocity Doppler ultrasound. *J Biomed Eng* 1993;15:221– 8.

[20] Asmar RG, Topouchian JA, Benetos A, Sayegh FA, Mourad JJ, Safar ME. Non-invasive evaluation of arterial abnormalities in hypertensive patients. *J Hypertens Suppl* 1997;15:S99 –107.

[21] Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485–90.

[22] Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The rotterdam study. *Circulation.* 2006;113:657–663.

[23] Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: The framingham heart study. *Circulation.* 2010;121:505–511.

[24] Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, Havlik R, Lakatta EG, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer D, Newman A. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation.* 2005;111:3384–3390.

[25] Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation.* 2006;113:664–670.

- [26] Bader H. Importance of the gerontology of elastic arteries in the development of essential hypertension. *Clin Physiol Biochem* 1983;1:36–56
- [27] Georgakarakos E, Argyriou C, Georgiadis GS, Lazarides MK. Non-Invasive Pulse Wave Analysis in a Thrombus-Free Abdominal Aortic Aneurysm after Implantation of a Nitinol Aortic Endograft. *Frontiers in Surgery*. 2015;2:68.
- [28] Calabia J, Torguet P, Garcia M, et al. Doppler ultrasound in the measurement of pulse wave velocity: agreement with the Complior method. *Cardiovascular Ultrasound*. 2011;9:13. doi:10.1186/1476-7120-9-13.
- [29] Coutinho T. Arterial Stiffness and Its Clinical Implications in Women. *Can J Cardiol*. 2014 Jul;30(7):756-64.
- [30] Nelson AJ, Worthley SG, Cameron JD, Willoughby SR, Piantadosi C, Carbone A, Dundon BK, Leung MC, Hope SA, Meredith IT, Worthley MI. Cardiovascular magnetic resonance-derived aortic distensibility: validation and observed regional differences in the elderly. *J Hypertens*. 2009 Mar;27(3):535-42
- [31] Bramwell JC, Hill AV, McSwiney BA. The velocity of the pulse wave in man in relation to age as measured by the hot-wire sphygmograph. *Heart* 1923;10:233–55.
- [32] Nemes A, Geleijnse ML, Forster T, Soliman OI, Ten Cate FJ, Csanády M. Echocardiographic evaluation and clinical implications of aortic stiffness and coronary flow reserve and their relation. *Clin Cardiol*. 2008 Jul;31(7):304-9. Review.
- [33] Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1468–1474.
- [34] Weissgerber TL. Flow-mediated Dilation: Can New Approaches Provide Greater Mechanistic Insight into Vascular Dysfunction in Preeclampsia and Other Diseases? *Current hypertension reports*. 2014;16(11):487.
- [35] Yilmaz Gunes, Mustafa Tuncer, Unal Guntekin, Yemlihan Ceylan, Hakki Simsek, Musa Sahin, Mustafa Yildirim. The Relation between the Color M-Mode Propagation Velocity of the Descending Aorta and Coronary and Carotid Atherosclerosis and Flow-Mediated Dilatation. *Echocardiography*. Mar 18, 2010
- [36] Gunes Y, Tuncer M, Yildirim M, Guntekin U, Gumrukcuoglu HA, Sahin M. A novel echocardiographic method for the prediction of coronary artery disease. *Med Sci Monit* 2008;14:102–105.
- [37] Yaman M, Arslan U, Bayramoglu A, Bektas O, Karatas A. Color M-mode echocardiography-derived propagation velocity of descending aorta decreases with aging. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 May 24;13:669-674.
- [38] Taner Sen, Omac Tufekcioglu, Mustafa Ozdemir, Abdullah Tuncez, Belma Uygur, Zehra Golbasi, Halil Kisacik. A new echocardiographic parameter of aortic stiffness and atherosclerosis in patients with coronary artery disease: Aortic propagation velocity. *Journal of Cardiology*, Volume 62, Issue 4, 236 - 240
- [39] Vasudeva Chetty Pakala, Rajasekhar D, Vanajakshamma V, Ranganayakulu KP, Kranthi Chaithanya D. Aortic velocity propagation: A novel echocardiographic

method in predicting atherosclerotic coronary artery disease burden. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2017;29(3):176-184.

[40] Adams MR, Celermajer DS. Detection of presymptomatic atherosclerosis: A current perspective. *Clin Sci (Colch)* 1999;97:615–624.

[41] Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.

[42] Glasser SP. On arterial physiology, pathophysiology of vascular compliance, and cardiovascular disease. *Heart Dis* 2000;2:375–379.

[43] Kimura Y, Matsumoto M, Miyauchi E, Deng Y, Iwai K, Hattori H. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in elderly with NIDDM by ultrasonography. *Echocardiography* 2001;18(7):559–564.

[44] Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128:262–269.

[45] Furumoto T, Fujii S, Saito N, Mikami T, Kitabatake A. Relationships between brachial artery flow mediated dilation and carotid artery intima–media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Japan Heart J* 2002;43:117–125.

[46] Gullu H, Erdogan D, Caliskan M, Tok D, Yildirim E, Ulus T, Sezgin A, Muderrisoglu H. Interrelationship between noninvasive predictors of atherosclerosis: Transthoracic coronary flow reserve, flow-mediated dilation, carotid intima-media thickness, aortic stiffness, aortic distensibility, elastic modulus, and brachial artery diameter. *Echocardiography* 2006;23:835–842.

[47] Hashimoto M, Eto M, Akishita M, Kozaki K, Ako J, Iijima K, Kim S, Toba K, Yoshizumi M, Ouchi Y. Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2795–2800

[48] Unal Guntekin, Yilmaz Gunes, Ahmet Gunes, Yemlihan Ceylan, Hasan Ali Gumrukcuoglu, Yavuz Yucel, Hakki Simsek, Mustafa Tuncer. Noninvasive Assessment of Atherosclerosis in Patients with Isolated Hypertension. *Echocardiography*. Sep 18, 2009